

® BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

# © Offenlegungsschrift© DE 100 61 801 A 1

60 Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/17



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

② Aktenzeichen:② Anmeldetag:④ Offenlegungstag:

100 61 801.4 12. 12. 2000

12. 7. 2001

(8) Innere Priorität:

100 00 053.3

03.01.2000

(7) Anmelder:

Krämer, Karl, Dr., 83225 Langen, DE; Bohn, Manfred, Dr., 85719 Hofheim, DE

(A) Vertreter:

Losert, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 65597 Hünfelden @ Erfinder: gleich Anmelder

#### Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- Zubereitungen zur atraumatischen Nagelentfernung
- Eine Zubereitung, enthaltend bevorzugt einen hydrophilen Filmbildner, Wasser und Harnstoff, worin Harnstoff
  in einer Menge von 70 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent und der hydrophile Filmbildner in einer Menge
  von 10 Gewichtsprozent bis 30 Gewichtsprozent, jeweils
  bezogen auf die nichtflüchtigen Bestendteile, enthalten
  sind, eignet sich zur atraumatischen Entfernung von
  krankhaft veränderten, z. B. pilzbefallenen, Arealen von
  Fuß- und Fingernägeln.

## Beschreibung

Pilzerkrankungen der Fuß- oder Fingernägel (Onychomykosen) sind ein weit verbreitetes Krankheitsbild. Ihre Behandlung ist anerkanntermaßen schwierig und langwierig. Nach in der medizinischen Fachliteratur publizierten Schätzungen haben bis zu 8% der Bevölkerung eine Nagelmykose, in der Altersklasse von 40 bis 60 Jahren sogar bis zu 20%.

Entgegen der bislang vertretenen Meinung handelt es sich bei Nagelmykosen um weit mehr als nur ein kosmetisches Problem. Während erkrankte Zehennägel unter anderem die Fortbewegung unangenehm beeinträchtigen können, führen befallene Fingernägel häufig zu einer negativen Beeinflussung des Selbstwertgefühls und der Lebensqualität. Ein pilzbefallener Nagel kann darüber hinaus auch als Erregerreservoir fungieren und Infektionen an anderen Körperarealen auslösen.

Zur Behandlung von Nagelpilzerkrankungen werden heute verschiedene Wege beschritten:

Eine Behandlungsmethode, die systemische, besteht darin, dass man pilzhemmende Mittel oral verabreicht. Dies kann erfahrungsgemäß bisweilen zu gravierenden, unerwünschten, unter Umständen lebensbedrohenden, Arzneimittelnebenwirkungen führen, da der Wirkstoff über den Blutkreislauf zu dem Infektionsberd gelangen muss.

Eine neuere Methode ist aus toxikologischer Sicht weitaus vorteilhafter und besteht darin, dass man die befallenen Nägel topisch mit speziellen antimykotikahaltigen Nagelzubereitungen, insbesondere mit Lackzubereitungen, behandelt (US 4,947,730; US 5,264,206). Im Gegensatz zur systemischen Therapie sind bei der topischen Behandlung umerwünschte Nebenwirkungen oder Interaktionen mit anderen systemisch verabreichten Arzneistoffen nahezu ausgeschlossen.

Als zusätzliche lokale Maßnahme zur Verkürzung der Behandlungszeit wird sowohl bei der systemischen als auch bei der lokalen Behandlung von Onychomykosen mit Erfolg die Entfernung der befallenen Nagelareale praktiziert. So wird beispielsweise empfohlen, vor Beginn der eigentlichen Behandlung soviel wie möglich von dem zerstörten Nagelmaterial mit einer Nagelfeile oder einer Schere zu entfernen. Eine Totalextraktion der Nägel, insbesondere bei multiplem Befall, ist für die Patienten in den meisten Fällen nicht zumutbar und birgt das Risiko einer irreversiblen Verletzung der Nagelmatrix mit der Konsequenz des Herauswachsens deformierter Nägel.

Beide Verfahren haben somit schwerwiegende Nachteile. Während das Feilen zwar von den Patienten selbst durchgeführt werden kann, aber im starken Maße zur Verbreitung der Erreger beiträgt, muss das Schneiden mit der Schere oder dem Skalpell aus Sicherheitsgründen von einem erfahrenen Fachmann vorgenommen werden. Insbesondere bei einer großen Gruppe von Problempatienten wie Diabetikern können bei Verletzungen Infektionen die Folge sein, die im schlimmsten Fall Auslöser für Gliedamputationen sein können. Dies ist jedoch sowohl unter ethischen als auch pharmakoökonomischen Gesichtspunkten von großem Nachteil.

Um das damit einhergehende Risiko zu minimieren hat daher zur nagelablösenden Behandlung von pilzbefallenen Nagelarealen an Händen und Füßen eine weitere Methode Eingang in die Therspie gefunden, Dieses Verfahren beruht auf der keratolytischen Wirkung von hochkonzentriertem Harnstoff (40%) bzw. von Kaliumjodid oder Natriumjodid (50%) auf die kranke Nagelsubstanz. Gesundes Nagelmaterial wird dabei nicht angegriffen.

So werden beispielsweise harnstoffhaltige bzw. KJ- oder NaJ-haltige, wasserfreie Pasten auf die erkrankten Nägel aufgetragen bis die gesamte Nageloberfläche dünn bedeckt ist. Die befallenen Finger- und Fußnägel werden dann mit einem Pflaster bzw. einem Verband für jeweils 24 Stunden zugeklebt. Danach wird das Pflaster abgelöst und die betroffenen Finger oder Zehen etwa 10 Minuten in warmen Wasser gebadet. Die Behandlung muss solange fortgesetzt werden bis die aufgeweichte kranke Nagelsubstanz mit einem Schaber völlig entfernt werden kann. Dazu sind im allgemeinen, je nach Ausmaß der Erkrankung und Nageldicke, 7 Tage bis 14 Tage erforderlich. Zum Schutz der den Nagel umgebenden Hautflächen wird das Auftragen von Zinkpaste empfohlen.

Ein durchschlagender Erfolg blieb auch dieser Methode versagt, weil die Behandlung – beispielsweise wegen der störenden und unschön aussehenden Pflaster bzw. Verbände an Zehen und Fingern und der täglich erforderlichen Maßnahmen – von den Patienten vielfach aus kosmetischen sowie Zeitgründen nicht durchgehalten wird, Als nachteilig wird ferner die beim Abnehmen der Pflasterverbände wahrzunehmende sehr unangenehme Geruchsentwicklung angesehen.

Die Erfindung bezweckt, eine Formulierung zur Verfügung zu stellen, die die beschriebenen Nachteile, insbesondere bei der Entfernung von kranker Nagelsubstanz der Fuß- oder Fingernägel, nicht aufweist.

Es wurde nun gefunden, dass man krankhaft veränderte Nagelareale an Fingern und Zehen, die z. B. durch Pilz-, Bakterien- oder Virenbefall oder z. B. durch Psoriasis entstehen können, einfach und effektiv ablösen kann, wenn man die erfindungsgemäßen Zubereitungen auf die erkrankten Nägel aufträgt. Es handelt sich dabei um nicht feste und bevorzugt um nicht pastenartige Zubereitungen. Die erfindungsgemäßen, bevorzugt flüssigen, Zubereitungen lassen sich aufgrund ihrer Eigenschaften wie ein Nagellack leicht und gezielt mit einem Pinsel auftragen und sind nach ihrem Trocknen wisch- und abriebfest. Ein Abdecken der Zubereitungen mit Pflasterverbänden und das Auftragen eines speziellen Schutzfilmes auf die den Nagel umgebenden Hautflächen sowie das tägliche Baden der betroffenen Areale, z. B. Finger und Zehen, ist dabei nicht erforderlich. Ferner kommt es nicht zu einer unangenehmen Geruchsentwicklung bei der Behandlung.

Die Erfindung betrifft daher kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen, bevorzugt enthaltend einen hydrophilen Filmbildner, Wasser und Harnstoff.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen zur atraumatischen Nagelentfernung, d. h. zur Entfernung der krankhaft veränderten Nagelsubstanz. Gesundes Nagelmaterial wird dabei nicht angegriffen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten Harnstoff bevorzugt in einer Menge von 70 bis 90 Gewichtsprozent, vorzugsweise 75 bis 85 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen. Auch mit anderen Harnstoffkonzentrationen kann der erfindungsgemäße Zweck, das Ablösen von infizierten Arealen, wie z. B. Finger- und Fußnägel oder von Hautarealen, die verhornt sein können, erreicht werden. Entsprechende Zubereitungen sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst. Veränderte Konzentrationen können dabei Einfluss auf die Behandlungsdauer haben.

Das Ausführungsbeispiel 6 stellt eine besonders bevorzugte Ausführungsform dar.

Als hydrophile Filmbildner kommen beispielsweise Acryl-/Methacrylsäureester Copolymere, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Vinylacetat/Vinylpyrrolidon Copolymere, Vinylacetat/Crotonsäure Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäure Copolymere, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose in Frage. Besonders geeignet sind Polyvinylpyrrolidone. Sie werden in Mengen von bevorzugt 10 bis 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise 15 bis 25 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile, eingesetzt.

Als weitere Hilfsmittel sind Weichmacher wie Glycerintriacetat oder 1.2-Propylenglycol, und Mittel zur Einstellung des pH-Wertes der Zubereitungen, zum Beispiel Milchsäure oder Zitronensäure, geeignet. Die pH-Wert regulierenden Substanzen werden bevorzugt in Mengen von 0,5 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf die fertige Zubereitung, eingesetzt. Die Menge an Weichmachern liegt bevorzugt bei 1 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf die fertige Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können weiterhin in Kosmetika gebräuchliche Zusätze erhalten wie z.B. Weichmacher auf Phthalat-Glycerintriacetat- oder Campherbasis, Farbstoffe oder Farbpigmente, Perlglanzmittel, Sedimentationsverzögerer, Sulfonamidharze, Silikate, Riechstoffe, Netzmittel wie z.B. Natriumdioctylsulfo-succinat, Lanolinderivate, Lichtschutzmittel wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzo-phenon oder antibakteriell wirksame Substanzen Gefärbte oder pigmentierte Nagellacke haben beispielsweise den Vorteil, dass die erfindungsgemäße Zubereitung dem Schönheitsempfinden des Patienten angepaßt werden kann und die derzeit bestehenden Nagelveränderungen für Dritte nicht unmittelbar sichtbar sind.

Ferner können die Zubereitungen antimykotisch wirksame Substanzen wie z. B. Hydroxypyridone wie Ciclopirox, Ciclopiroxolamin, Piroctone oder Rilopirox, Morpholinderivate wie Amorolfinhydrochlorid oder Amorolfine, Azole wie Bifonazol, Butoconazole, Fluconazol, Clotrimazol, Econazol, Miconazol, Omoconazole, Oxiconazol, Croconazol, Fenticonazol, Sulconazole, Toconazol, Terconazole, Ketoconazol oder Isoconazol oder Allylverbindungen wie Terbinafinhydrochlorid, Terbinafin oder Naftifin sowie Griseofulvin, Haloprogin, Mepartricin, Undecylensäure, Dodecyltriphenylphosphoniumhydrochlorid, Lauroyloxypropylaminobuttersäure, Tolciclate, Tolnaftat und Butenafin enthalten.

Als geeignete Hydroxypyridone seien beispielsweise ferner genannt:

1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl-oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere das 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylest jeweils auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon und 1-Hydroxy-4-methyl-6-(\mathbb{\beta}-phenyl-ethyl)-2-pyridon.

Die genannten Wirkstoffe können auch in Form ihrer Salze oder Addukte, z. B. als Olamine, die für pharmakologische und/oder kosmetische Zwecke geeignet sind, verwendet werden.

Weiterhin werden von der vorliegenden Erfindung Zubereitungen umfasst, die anstelle oder in Kombination mit Hamstoff Alkalijodide, bevorzugt KJ oder NaJ, enthalten. Es können auch Mischungen der Alkalijodide verwendet werden. Die Konzentrationen (Gew.-%) der Alkalijodide bzw. der Harnstoff/Alkalijodid-Kombinationen entsprechen bevorzugt denjemigen, die für die harnstoffhaltigen Zubereitungen beschrieben wurden. Wasser als flüchtiger Bestandteil kann ganz oder teilweise durch andere Substanzen (Lösungsmittel) ersetzt werden. Voraussetzung ist, dass der Harnstoff bzw. die Alkalijodide in der verwendeten Substanz (Flüssigkeit) oder in dem verwendeten Substanzgemisch (Flüssigkeitsgemisch) ausreichend löslich sind. Anwendbar sind z. B. Wasser/Alkohol-Gemische. Der vollständige oder teilweise Ersatz von Wasser kann z. B. vorteilhaft zu einer schnelleren Ausbildung (Trocknung) des harnstoffhaltigen Films auf den behandelten Arealen führen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich außer für eine atraumatische Entfernung von krankhaft veränderter Nagelsubstanz allgemein zur Entfernung von krankhaft veränderten Keratinarealen, wie z. B. verhornten Hautarealen, die z. B. durch Pilz-, Bakterien- oder Virenbefall oder z. B. durch Psoriasis entstehen können. Eine solche Entfermung von krankhaft veränderten Keratinarealen kann zur Vorbereitung einer möglichst effizienten Folgebehandlung einer Person dienen. Die Herstellung der Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben und Mischen der einzelnen Komponenten und einer – soweit erforderlich – der jeweiligen Zubereitung angepassten Weiterverarbeitung.

Die vorliegende Brindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt. Soweit nichts anderes vermerkt, sind die Mengenangaben (Gew.-%) auf das Gewicht der fertigen Zubereitung (einschließlich der flüchtigen Bestandteile; z. B. Wasser) bezogen.

#### Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Harnstoff 40,0% Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11500) 10,0% Demineralisiertes Wasser 50,0%

60

55

10

25

#### Beispiel 2

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

65

Harnstoff

40,0%

Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11500)	10,0%
Glycerintriacetat	4.0%
Milchsäure	1.0%
Demineralisiertes Wasser	45.0%
	,

Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

10	Harnstoff	40.0%
	Vinylacetat/Vinylpyrrolidon Copolymer	7,5%
	Glycerintriacetat	2,5%
	Demineralisiertes Wasser	50,0%

15

#### Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

20	Harnstoff	40,0%
	Polyvinylalkohol	8,0%
	1.2-Propylenglycol	2.0%
	Demineralisiertes Wasser	50,0%

25

#### Beispiel 5

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

30	Harnstoff	40.0%
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 25000)	10.0%
	Fluconazol	2.5%
	Milchsäure	1.0%
	Demineralisiertes Wasser	46,5%

35

40

45

50

## Beispiel 6

40%

10%

1%

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

Harnstoff Polyvinylpyrrolidon Milchsäure

Wasser

49%

## Vergleichsbeispiel

Eine Pastenzubereitung aus dem Stand der Technik weist folgende Zusammensetzung auf:

Harnstoff Wasserfreies Wollfett

40,0% 20,0%

Gebleichtes Wachs Weiße Vaseline

5.0% 35,0%

### Wirksamkeitsprüfung

Je 20 an Nagelpilz erkrankte Patienten wurden mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen bzw. mit einer Paste aus dem Stand der Technik, gemäß Vergleichsbeispiel, behandelt.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen wurden einmal täglich vor dem Schlafengehen gezielt mit einem Pinsel auf die befallenen Nägel aufgetragen. Der etwa 2 Minuten nach dem Auftragen auf den Nägeln entstandene harnstoffhaltige Film war wisch- und wasserfest. Ein besonderer Schutz der die Nägel umgebenden Hautflächen sowie das Anbringen von Pflasterverbänden war daher nicht erforderlich. Aufgrund des hohen Wassergehaltes der Zubereitungen wurden die befallenen Finger- bzw. Zehennägel nicht zusätzlich gebadet.

Die Harnstoffpaste, gemäß Vergleichsbeispiel, wurde ebenfalls einmal täglich aufgetragen, wobei die Nägel umgebenden Hautflächen mit einer Schutzpaste abgedeckt wurden. Die betroffenen Finger- oder Zehennägel wurden für jeweils 24 Stunden mit einem Pflasterverband zugeklebt und nach dem Entfernen des Verbandes etwa 10 Minuten in warmen

Wasser gebadet,

#### Ergebnis

Nach etwa 7 Tagen Behandlung konnten die befallenen Nagelareale und die subungualen Gewebstrümmer von beiden Patientengruppen leicht entfernt werden. Die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen wurde jedoch aufgrund ihrer vereinfachten Handhabung – und der damit für den Patienten verbundenen Zeitersparnis – stark bevorzugt angenommen.

10

#### Patentansprüche

- 1. Zubereitung enthaltend mindestens einen hydrophilen Filmbildner, Wasser und Harnstoff.
- 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 70 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent und/oder der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 10 Gewichtsprozent bis 30 Gewichtsprozent enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile.
- Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 75 bis 85 Gewichtsprozent und/oder der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 15 bis 25 Gewichtsprozent, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile, enthalten ist,
- Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Filmbildner Polyvinypyrrolidon eingesetzt wird.
- 5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich ein Weichmacher wie z. B. Glycerintriacetat oder 1.2-Propylenglycol in einer Menge von 1 Gewichtsprozent bis 10 Gewichtsprozent eingesetzt wird, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung.
- 6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich mindestens eine antimykotisch wirksame Substanz aus der Gruppe der Hydroxypyridone wie Ciclopirox, Ciclopiroxolamin, Piroctone oder Rilopirox, Morpholinderivate wie Amorolfinhydrochlorid oder Amorolfine, Azole wie Bifonazol, Fluconazol, Econazol, Econazol, Itraconazol, Oxiconazol, Croconazol, Fenticonazol, Ticconazol, Ketoconazol oder Isoconazol oder Allyberbindungen wie Terbinafinhydrochlorid, Terbinafin oder Naftifin sowie Griseofulvin, Haloprogin, Mepartricin, Undecylensäure, Dodecyltriphenylphosphoniumhydrochlorid, Lauroyloxypropylaminobuttersäure, Tolciclate, Tolnaftat und Butenafin oder deren für pharmakologische oder kosmetische Zwecke geeigneten Salze oder Addukte enthalten sind.
- 7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine antimykotisch wirksame Substanz aus der Gruppe 1-Hydroxy-4-methyl-6-iso-hexyl-6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl-0 oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere das 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-expiration, wobei der Cyclohexyl-expiration auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbanzyl-2-pyridon und 1-Hydroxy-4-methyl-6-(β-phenyl-ethyl)-2-pyridon oder deren für pharmakologische oder kosmetische Zwecke geeigneten Salze oder Addukte eingesetzt werden.
- 8. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich pH-Wert regulierende Substanzen wie z. B. Milchsäure oder Zitronensäure in einer Menge von bevorzugt 0,5 Gewichtsprozent bis 5 Gewichtsprozent eingesetzt werden, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung.
- 9. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff ganz oder teilweise durch Alkalijodide ersetzt ist.
- 10. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Wasser ganz oder teilweise durch Substanzen ersetzt ist, in denen bzw. in deren Mischungen mit Wasser Harnstoff und/oder Alkalijo-dide löslich sind.
- 11. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine flüssige Zubereitung handelt.
- 12. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur atraumatischen Entfernung von krankhaft veränderten Keratinarealen, bevorzugt von krankhaft veränderten Arealen von Fuß- oder Fingernägeln, insbesondere von pilzbefallenen Arealen von Fuß- oder Fingernägeln.
- 13. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 in der Kosmetik.
- 14. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten in dem gewünschten Verhältnis mischt.

60

55

65

- Leerseite -